

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

537433

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2004年6月17日 (17.06.2004)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2004/050072 A1(51)国際特許分類: A61K 31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14,  
47/26, 47/34, 47/46, A61P 43/00, A23L 1/30, 1/16, 1/165

谷区 深沢1-23-6 Tokyo (JP). 阿部 敦子 (ABE,Atsuko) [JP/JP]; 〒123-0872 東京都 足立区江北2-2-8 Tokyo (JP). 峯村 剛 (MINEMURA,Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県 入間郡大井町鶴ヶ岡5-3-1 Saitama (JP). 久保田 浩敬 (KUBOTA,Hironori) [JP/JP]; 〒101-8441 東京都 千代田区 神田錦町1-25 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2003/015403

(74)代理人: 大谷 保 (OHTANI,Tamotsu); 〒105-0001 東京都 港区虎ノ門三丁目25番2号 ブリヂストン虎ノ門ビル6階 大谷特許事務所 Tokyo (JP).

(22)国際出願日: 2003年12月2日 (02.12.2003)

(81)指定国(国内): CN, KR, US.

(25)国際出願の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(26)国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:  
— 国際調査報告書(30)優先権データ:  
特願2002-352213 2002年12月4日 (04.12.2002) JP

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 日清  
ファルマ株式会社 (NISSHIN PHARMA INC.) [JP/JP];  
〒101-8441 東京都 千代田区 神田錦町一丁目25番地  
Tokyo (JP).(72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ):瀬川丈史  
(SEGAWA,Takeshi) [JP/JP]; 〒158-0081 東京都 世田

(54)Title: WATER-SOLUBLE COMPOSITION CONTAINING COENZYME Q10

(54)発明の名称: コエンザイムQ10を含有する水溶性組成物

**(57) Abstract:** An aqueous solution composition which comprises (A) 5 to 40 wt.% coenzyme Q<sub>10</sub>, (B) 5 to 30 wt.% monoester of a polyglycerol having an average degree of polymerization of 10 with a C<sub>18</sub> fatty acid, (C) 1 to 18 wt.% mono-, di-, tri-, or pentaester of a polyglycerol having an average degree of polymerization of 3 to 6 with a C<sub>18</sub> fatty acid, and (D) water and optionally contains (E) 10 to 80 wt.% solubilization aid, the coenzyme Q<sub>10</sub> having an average particle diameter of 110 nm or smaller. The coenzyme Q<sub>10</sub>, which has been incorporated in a high concentration without using a solvent such as a fat, does not precipitate, sediment, or float even in long-term storage, and a homogeneous stable aqueous-solution (solubilized) state is maintained. The composition is excellent in acid resistance, salt resistance, and heat resistance, which are necessary for addition to medicines, foods and beverages, cosmetics, and feeds, and has greatly improved bioabsorbability.

WO 2004/050072 A1

**(57)要約:** 本発明は、(A)コエンザイムQ<sub>10</sub> 5~40質量%、(B)平均重合度10のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリ、またはペンタエステル 5~30質量%、(C)平均重合度3~6のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリ、またはペンタエステル 1~18質量%、および(D)水、場合により(E)可溶化助剤 10~80質量%からなり、かつ平均粒子径が110 nm以下であるコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物に関するもので、油脂等の溶媒を使用せずに高濃度に配合したコエンザイムQ<sub>10</sub>は長期間保存しても析出、沈殿または浮上を生じることなく、均質で安定な水溶化(可溶化)状態を保持し、さらに、医薬、飲食品、化粧料、飼料に添加する際に必要とされる耐酸性、耐塩性、耐熱性に優れ、かつ生体内吸収性が顕著に改善されている。

## 明 細 書

### コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物

#### 技術分野

本発明は、コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物、およびその製造方法、並びにこの水溶性組成物を含有する医薬、飲食品、化粧料および飼料に関する。詳細には、コエンザイムQ<sub>10</sub>を高濃度で含有することができ、長期間保存してもコエンザイムQ<sub>10</sub>が沈殿、析出または浮上しない等、保存安定性に優れ、かつ絶食時においても吸収性が得られる等、吸収性に優れた水溶性組成物に関する。また、本発明は、添加する際に必要とされる耐熱性、耐酸性、耐塩性に優れたコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する医薬、飲食品、化粧料、飼料に関する。

#### 背景技術

コエンザイムQ<sub>10</sub>は、2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-ポリプレニル-1,4-ベンゾキノンの側鎖のイソプレン単位が10の高等動物に存在するユビキノン類（構造式C<sub>59</sub>H<sub>90</sub>O<sub>4</sub>、分子量863.4）であり、ユビデカレノンまたは補酵素Q<sub>10</sub>として知られる補酵素Qの1種である。その物性としては、橙黄色結晶、融点約49℃の脂溶性物質として知られている。コエンザイムQ<sub>10</sub>は、補酵素として生物活性をもつだけでなく、酸素利用効率を改善させる作用を有するビタミン様作用物質として知られている。コエンザイムQ<sub>10</sub>はミトコンドリア中のアデノシン三リン酸の生産に必須とされており、免疫機能を向上させることにより心臓病、高血圧、リウマチ性弁疾患、歯槽の炎症に対する有効性等が報告されている。また、うつ血性心不全、脳血管障害、抗ガン剤の副作用防止（アドリアマイシン

による心臓障害の防止）、疲労回復、エネルギー賦活、生体内活性酸素に対する抗酸化等に使用されている。さらに、皮膚外用剤としての老化防止に対する有効性も期待されている。このようにコエンザイムQ<sub>10</sub>は高い生理活性を有し、且つ生体内に存在する安全性の高い物質と考えられている。

このような状況から近年、コエンザイムQ<sub>10</sub>に関しては、各種の技術が開示されている。

例えば、特開昭60-199814号公報には、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン（20）-エーテル等の非イオン界面活性剤を用いて、マントン-ゴーリン型の高圧ホモジナイザー（500～550 kg/cm<sup>2</sup>）で処理された脂肪乳剤が開示されている。

特開昭63-150221号公報には、結晶性薬剤としてユビキノンを用い、アジピン酸、大豆油等の油分に過飽和状態に溶解し、ポリオキシアルキレン系、ポリグリセリン脂肪酸エステル、トウイーン系等の界面活性剤を用いて、O/W型マイクロエマルションを作成し、さらの他のO/W型マイクロエマルションに添加した吸収性のよい医薬品等の乳化組成物が開示されている。

EP494651B1、US5298246公報には、ユビキノンを油脂に溶解しほ乳類乳汁中の脂肪球皮膜を用いて乳化し、特定粒径の粒子（1～5 μm）を分画して吸収性を改善させる組成物が開示されている。

特開2000-212066号公報には、脂溶性物質としてユビキノンを、また乳化剤としてポリグリセリン脂肪酸エステル、グリセロリン脂質、さらに多価アルコールおよび水を加えてかき混ぜ、その後500～2000 kg/cm<sup>2</sup>の高圧で均質化処理することを特徴とする脂溶性物質水性液剤が開示されている。

特開昭60-199814号公報のコエンザイムQ<sub>10</sub>脂肪乳剤は、粒径が大きく透明感で劣る問題がある。

EP 4 9 4 6 5 1 B 1、U S 5 2 9 8 2 4 6 公報に開示されている組成物には、コエンザイムQ<sub>10</sub>を油脂に必ず溶解して用いており、さらに粒径が大きく透明感で劣る等の問題がある。しかも飲食品製造の際に必要とされる耐熱性、耐酸性、耐塩性に劣る等の問題がある。

特開昭63-150221号公報には、低温での保存安定性に優れた化粧水が開示されているが、この技術では、液温の低下とともに透明性が乏しくなり、沈殿も発生し、しかも飲食品製造の際に必要とされる耐熱性、耐酸性、耐塩性に劣る等の問題がある。

特開2000-212066号公報には、多種の油性物質に適用可能な水中油型マイクロエマルションが開示されている。この技術では耐酸性、耐塩性さらに各条件下での耐熱性に劣る等の問題がある。

特開平9-168369号公報には、油性成分をポリグリセリンの脂肪酸エステル、水および食品添加物からなる可溶化液が開示されている。この可溶化液では、透明性や安定性に劣る等の問題がある。

コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物としては、

- (1) 粒径が小さく透明感に優れる、
  - (2) コエンザイムQ<sub>10</sub>を溶解若しくは分散するための油性成分を必要としないで高濃度にできる、
  - (3) 食感や味に優れる、
  - (4) 製造の際に特殊な条件、複雑な工程等が不要である、
  - (5) 各種食品へ添加に必要な耐酸耐熱性、耐塩耐熱性に優れる、
- 等が求められている。

しかしながら、コエンザイムQ<sub>10</sub>は、水に不溶で、光や熱、アルカリに対して不安定であると同時に結晶性が高いため、一般的に乳化による製剤化には困難性が伴う。また、一旦乳化組成物を調製しても、コエンザイムQ<sub>10</sub>の再結晶化による分離、沈殿、析出または浮上が生じ易いという問題

がある。さらに、コエンザイムQ<sub>10</sub>の十分な効果を得るために、水溶性組成物中のコエンザイムQ<sub>10</sub>の濃度を高くする必要があるが、このような難溶性および高結晶性のために水溶液化が困難である。

また、コエンザイムQ<sub>10</sub>を飲食品、化粧料等に添加する場合に、通常使用される油性成分を必要とせず、さらにこれらに配合する際に必要とされる性質、透明性、耐酸性、耐塩性、耐熱性がともに優れ、乳化安定性・保存性が良く、かつコエンザイムQ<sub>10</sub>を高濃度で含有しうる可溶化液が求められていた。さらに、コエンザイムQ<sub>10</sub>は生体内での吸収性も低いため、吸収性の改善についても求められていた。

したがって、本発明の課題は、油脂等の溶媒を使用せずに高濃度に配合したコエンザイムQ<sub>10</sub>が長期間保存しても析出、沈殿または浮上を生じることなく、均質で安定な水溶化（可溶化）状態を保持し、さらに、医薬、飲食品、化粧料、飼料に添加する際に必要とされる食感、味、耐酸性、耐塩性、耐熱性に優れ、かつ生体内吸収性が顕著に改善された、コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物およびその製造方法を提供することである。また、該組成物を配合しても、コエンザイムQ<sub>10</sub>が析出、沈殿、浮上したりすることなく、透明性に優れた医薬、飲食品、化粧料および飼料、並びにその投与方法を提供することにある。

### 発明の開示

本発明者らは、上記課題解決のため銳意研究した結果、特定の2種の界面活性剤を用いて水中油型エマルジョンを形成させると、高濃度のコエンザイムQ<sub>10</sub>の可溶化状態が良好に保たれ、かつ生体内吸収性が向上することの知見を得て、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は次の〔1〕～〔8〕である。

〔1〕 (A) コエンザイムQ<sub>10</sub> 5～40質量%、(B) 平均重合度10

のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステル 5～30質量%、

(C) 平均重合度3～6のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリまたはペントエステル 1～18質量%、および、(D) 水、からなり、かつ平均粒子径が110nm以下であることを特徴とする水溶性組成物、

[2] 成分(B)の脂肪酸が、ステアリン酸、オレイン酸またはリノール酸であり、成分(C)の脂肪酸が、ステアリン酸、オレイン酸またはリノール酸である前記[1]記載の水溶性組成物、

[3] さらに(E)可溶化助剤 10～80質量%を含む、前記[1]または[2]記載の水溶性組成物、

[4] 可溶化助剤が、ガム質、糖類または多価アルコールである、前記[3]記載の水溶性組成物、

[5] 成分(A)／{(B)+(C)}の質量比が1／5～0.7であり、且つ成分(B)／(C)の質量比が1／0.2～1である、前記[1]に記載の水溶性組成物、

[6] 次の工程：

(I) 成分(B)、(C)および(D)、場合により成分(E)を加熱溶解する、

(II) 成分(A)を添加して混合する、次いで

(III) ホモミキサーを用いて攪拌羽の周速750m／分以上のせん断力により均質化処理する、および／または

(IV) 均質機を用いて98MPa(1,000kg/cm<sup>2</sup>)以上の均質化圧力により均質化処理する

ことからなり、上記工程により平均粒径を110nm以下にすることを特徴とする、前記[1]に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物の製造方法、

[7] 工程 (III) もしくは (IV) を繰り返す、または工程 (III) を行い、次いで工程 (IV) を行う、前記 [6] 記載の製造方法、

[8] 前記 [1] に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む医薬、飲食品、化粧料および飼料

#### 図面の簡単な説明

図1は、絶食時摂取におけるコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性を示すグラフである。

図2は、食後時摂取におけるコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶化組成物は、(A) コエンザイムQ<sub>10</sub> 5～40質量%、(B) 平均重合度10のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステル 5～30質量%、(C) 平均重合度3～6のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル 1～18質量%、および(D) 水、場合により(E) 可溶化助剤 10～80質量%からなり、かつ平均粒子径が110nm以下、好ましくは80nm以下、さらに好ましくは60nm以下であることを特徴とする。

#### 成分 (A)

コエンザイムQ<sub>10</sub>は、ユビキノン10、ユビデカレノンまたは補酵素U Q<sub>10</sub>等として、日本薬局方に記載されている。本発明で用いるコエンザイムQ<sub>10</sub>は、牛等の動物の心臓から抽出されるものでもよいし、合成法、発酵法で得たものが挙げられる。特に、市販品としては、食品素材コエンザイムQ<sub>10</sub>（日清ファルマ（株）製）、カネカ・コエンザイムQ<sub>10</sub>（鐘淵化

学（株）製）、C o E n z y m e Q<sub>10</sub>（旭化成（株）製）等が挙げられる。使用に際しては特に純度等は限定されないが、本発明の水溶性組成物は、医薬、各種サプリメント等を含む飲料や食品、化粧料へ適用されるものであるため、用途の使用目的に応じて不純物やその含有量等、製品の品質が十分に管理されているものが望ましい。

水溶性組成物へのコエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量は、5～40質量%、好ましくは7～30質量%、さらに好ましくは9～25質量%である。

コエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量が、5質量%より少ない場合は、目的とする効果を得るために水溶性組成物の使用量が多くなるので好ましくない。コエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量が、40質量%より多い場合は、水溶性組成物中のコエンザイムQ<sub>10</sub>の可溶化状態を安定して保持することが難しくなるため、好ましくない。

#### 成分（B）

成分（B）、即ち平均重合度10のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステルの配合量は5～30質量%であるが、乳化安定性や風味の点から5～25質量%、さらに好ましくは7～20質量%である。

成分（B）の構成脂肪酸としては、炭素数18の脂肪酸であれば特に限定はないが、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等が好ましい。

したがって、成分（B）のモノエステルとしては、特に限定はないが、デカグリセリンモノステアレート、デカグリセリンモノオレート、デカグリセリンモノリノレート等が好ましい。また、これらの混合物も用いることができる。

このようなポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステルは市販されており、例えば、サンソフトQ—18S、同Q—17S（以上、太陽化学（株）製）、ポエムJ—0381（理研ビタミン（株）製）、SYグリスターMO—750、FRL—1（以上、阪本薬品工業（株）製）、O

－15D（三菱化学フーズ（株）製）等が挙げられる。

ポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステルの純度としては、特に限定されないが、製造の性質上、平均重合度10のポリグリセリン脂肪酸モノエステルの他に、若干のジエステルやトリエステルを含んでいても良い。

#### 成分（C）

成分（C）、即ち平均重合度3～6のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステルの配合量は1～18質量%であるが、乳化安定性や風味の点から2～18質量%、さらに好ましくは3～9質量%である。

成分（C）の構成脂肪酸としては、炭素数18の脂肪酸であれば特に限定はないが、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等が好ましい。

平均重合度3～6ポリグリセリンエステルとしては、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペントグリセリン、ヘキサグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステル、同ジエステル、同トリエステル、同ペントエステルが挙げられる。特に好ましくは、ペントグリセリンモノエステルである。

ここでグリセリン部分は平均重合度3～6のポリグリセリンであり、これらの混合物であってもよい。

成分（C）のポリグリセリンと脂肪酸のモノ、ジ、トリ、またはペントエステルの具体例としては、トリ、テトラ、ペントまたはヘキサグリセリンのモノ、ジ、トリまたはペントステアレート；トリ、テトラ、ペントまたはヘキサグリセリンのモノ、ジ、トリまたはペントオレート；トリ、テトラ、ペントまたはヘキサグリセリンのモノ、ジ、トリまたはペントリノレート等が挙げられ、これらの混合物も使用することができる。

このようなポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸エステルは市販されており、例えば、SYグリスターMS-310、同TS-310、同MO-

310、同PO-310、同MS-500、同PS-500、同MO-500、同PO-500（以上 阪本薬品工業（株）製）、サンソフトQ-18F、同Q-17F、同A-181C、同A-171C、同A181E、同A171E、同A-183E、同A-173E（以上 太陽化学（株）製）、ポエムJ-4581（理研ビタミン（株）製）等が挙げられる。

また平均重合度3～6のポリグリセリン脂肪酸エステルの純度としては特に限定されないが、製造の性質上、複数のエステル体を含んでいてよい。

また、前記成分（B）および（C）の界面活性剤は、蒸留等で高度に精製されたものであることは必ずしも必要なく、反応混合物であってもよい。

本発明の水溶性組成物において、成分（A）／{（B）+（C）}の配合比（質量比）が1／5～0.7であり、且つ成分（B）／（C）の配合比（質量比）が1／0.2～1であることが安定した水溶性組成物を得る点から、より好ましい。

#### 成分（D）

成分（D）、即ち水は、医薬、飲食品、化粧料、飼料に配合できる水であれば特に制限はなく、例えば、イオン交換水、蒸留水等の精製水、水道水、天然水、アルカリイオン水等が挙げられる。また、これは水のみであっても、その他に食品添加物を加えた水であってもよい。食品添加物としては、ビタミン類、界面活性剤、安定剤、調味料、酸および塩等が挙げられる。

#### 成分（E）

成分（E）の可溶化助剤としては、コエンザイムQ<sub>10</sub>の可溶化状態を安定化させる作用を有するガム質や糖アルコール、糖類等が挙げられる。具体的には例えば、アラビアガム、キサンタンガム、トラガントガム、グアガム、ジェランガム、ローカストビーンガム等のガム質類；エチレングリ

コール、プロピレングリコール、グリセリン、エリスリトール等の多価アルコール類；マルチトール、還元水あめ、ラクチトール、パラチニット、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖果糖液糖、乳糖等の单糖類や二糖類；デキストリン等の多糖類；等が挙げられる。これらの可溶化助剤を1種単独で、または2種以上混合して使用することができる。好ましくは、甘味の点からブドウ糖果糖液糖等の還元性糖類、風味の点からアラビアガム等のガム質である。

可溶化助剤の添加量としては、10～80質量%、好ましくは10～70質量%、さらに好ましくは15～60質量%である。可溶化助剤の配合量が80質量%を超えるとコエンザイムQ<sub>10</sub>や可溶化剤の配合量が少なくなり、コエンザイムQ<sub>10</sub>の摂取する目的の効果が得られにくく、また安定な水溶性組成物が得られ難くなり好ましくない。

本発明では、前記の成分（B）のポリグリセリン脂肪酸モノエステルおよび成分（C）のポリグリセリン脂肪酸モノ、ジ、トリまたはペンタエステル以外に加え、本発明の効果を損なわない範囲において、その他の界面活性剤を1種または2種以上を混合して使用してもよい。これらの界面活性剤としては、具体的には例えば、成分（B）や成分（C）以外のポリグリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、プロピレングリコール脂肪酸エステル、レシチン、酵素分解レシチン、サポニン、ステロール、コール酸、デオキシコール酸、ニッカ抽出物、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、前記以外の非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

次に、本発明の水溶性組成物の製造方法について説明する。

本発明の製造方法は、下記の工程（I）～（II）、次いで（III）およ

び／または（IV）からなる。

工程（I）；上述の成分（B）、（C）および（D）、場合により成分（E）を原料として所定量はかりとり、加熱溶解する。例えば、60～80℃の湯煎にてスリーワンモーター等で攪拌し、加熱溶解することが好ましい。

工程（II）；成分（A）、即ちコエンザイムQ<sub>10</sub>を添加して混合する。

工程（III）；ホモミキサーを用いて攪拌羽の周速750m／分以上のせん断力により均質化処理する。

工程（IV）；均質機を用いて98MPa（1,000kg/cm<sup>2</sup>）以上の均質化圧力により均質化処理する。

上記の工程により、本発明の水溶性組成物中のコエンザイムQ<sub>10</sub>（コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水中油型エマルジョン）の平均粒子径が110nm以下、より好ましくは80nm以下、さらに好ましくは60nm以下となるようにする。

コエンザイムQ<sub>10</sub>の平均粒子径が110nmを超えると、水溶性組成物の保存安定性、生体への吸収性や透明性が不十分であり、本発明の目的である効果が得られない。

またさらに、コエンザイムQ<sub>10</sub>の生体への吸収性をより改善するためには60nm以下とすることが望ましい。

工程（III）の均質化処理において用いるホモミキサーとして、例えば、TKホモミキサー（特殊機化工業（株）製）、クレアミックス（エム・テクニック（株）製）が挙げられ、均質化法としては、攪拌羽の周速が750m/分以上、好ましくは1000m/分以上、さらに好ましくは1500m/分以上の高せん断力を与える方法等が挙げられる。

また、工程（IV）の均質化処理において用いる高圧ホモジナイザーとして、例えば、マイクロフルイダイザー（みづほ工業（株）製）、アルティ

マイザー（（株）スギノマシン製）等の均質化処理機が挙げられ、均質化法としては、98 MPa (1,000 kg/cm<sup>2</sup>) 以上、より好ましくは150 MPa (1531 kg/cm<sup>2</sup>) 以上、さらに好ましくは200 MPa (2039 kg/cm<sup>2</sup>) 以上の高せん断力を与える方法が挙げられる。

工程（III）もしくは（IV）の均質化処理を単独で繰り返す、または工程（III）と（IV）を連続して行うことにより、均一な液状のコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶化組成物を得ることができる。コエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物をより微細化して安定化させるために、この均質化処理を2回以上行うことが望ましい。

また、均質化処理は前記の均質化処理機以外にも、ナノマイザー、超音波乳化機等の均質化処理機やアジホモミキサー、ウルトラミキサー等の各種のホモミキサーを用いることができる。

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物の製造方法としては、自然乳化法、転相乳化法、液晶乳化法、ゲル乳化法、およびD相乳化法およびPIT乳化法等も利用できる。また、これらの方法と前記均質化処理等の機械式乳化法を組み合わせて行ってもよい。

なお、コエンザイムQ<sub>10</sub>は、油性成分であるので、必要に応じて、食品等に使用できる油脂、脂質、その他の油性成分等を配合しても構わない。

ここで、食品等に使用できる油脂としては、動物、植物、微生物を原料とする油脂または合成油が挙げられる。具体的には、豚脂、牛脂、鶏油、鯨油、魚油、肝油、大豆油、綿実油、サフラワー油、米油、コーン油、ナタネ油、パーム油、シソ油、エゴマ油、カカオ脂、落花生油、ヤシ油、月見草油、ボラージ油、乳脂肪、バター等、および、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の合成トリグリセリド等を配合した油脂が挙げられる。

脂質の例としては、グリコシルセラミド、オクタコサノール、ホスファ

チジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、フィトステロール、リコピン、ベータカロチン、ルテイン、S A I B (ショ糖酢酸・イソ酪酸エステル) 等の比重調整剤等が挙げられる。

その他の油性成分として、脂溶性ビタミン類、油溶性香料、炭化水素類等が挙げられる。脂溶性ビタミン類としては、具体的には、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンP等の脂溶性ビタミン類が挙げられる。また同じく油溶性香料としては、具体的には、例えば、メントール、オレンジオイル、レモンオイル、ユズオイル、精油等が挙げられる。

さらに、炭化水素類としては、例えば、スクワレン、スクワラン、ラノリン、流動パラフィン等が挙げられる。

特に前記の油脂、脂質、その他の油性成分等の使用量は、本発明ではコエンザイムQ<sub>10</sub>をそのまま使用できるので特に限定されないが、通常使用する場合には、0.1～20質量%が好ましい。

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物は、そのまま水中油型エマルジョンとして用いてもよいが、例えば、噴霧乾燥法等により水分を除去して乾燥粉末として用いることができる。この場合、乾燥粉末を水等の水性液体に添加した場合には速やかに溶解してコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶液となる。また、粉末を服用・摂取した場合、生体内の水分に溶解して、同様に水溶液となる。

本発明の水溶性組成物は、そのまま摂取してもよいが、種々の食品にコエンザイムQ<sub>10</sub>を添加するための配合原料として使用することができる。その用途としては、特に制限はなく、あらゆる種類の飲食品に適用することができる。

本発明の水溶性組成物を含有する食品としては、例えば、清涼飲料、ス

ポーツ飲料、炭酸飲料、ドリンク剤等の飲料；うどんやスパゲッティ等のめん類、お好み焼き、パン、ビスケット、キャンディー、ゼリー等のパン・菓子類；ヨーグルト、ハム等の乳肉加工食品；味噌、ソース、液状スープ、タレ、ドレッシング等の調味料；豆腐、麺類等の加工食品；マーガリン、ファットスプレッド、ショートニング等の油脂加工食品が挙げられる。さらにその形状から粉末飲料、粉末スープ等の粉末食品；カプセル状、タブレット状、粉末状、顆粒状等にした健康食品；その他の医薬、医療用食品、動物用飼料用として、飲料時に水に混ぜる等動物の栄養強化として投与される等を挙げることができる。

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物を含有する飲料としては、食塩、鉄分等の塩類やミネラル分、酸味料、甘味料、アルコール、ビタミン、フレーバーおよび果汁の中から少なくとも1種を含む飲料、例えば、清涼飲料、スポーツ飲料、果汁飲料、乳酸菌飲料、アルコール飲料、ビタミン・ミネラル飲料、ドリンク剤等が挙げられる。さらに、加工乳、豆乳、体质改善のための飲料、生理効果を期待できる天然素材と組み合わせた飲料等を挙げることができる。

摂取の利便性から好ましくは、清涼飲料、ドリンク剤等の飲料の用途が挙げられる。このような飲料は、手軽にどこでも飲むことが可能であり、虚弱高齢者、嚥下障害者、術後の栄養補給等、固体物を摂取することが困難な人に対しても、確実に補給されさらに、生体内利用率向上も期待される。

これらの使用時、コエンザイムQ<sub>10</sub>の配合量は、特に限定されないが、例えば、製品中、0.001～80質量%が望ましい。

また、本発明の水溶性組成物を含有する化粧料としては、O/W型ローション、O/W型クリーム、粘稠マイクロエマルジョンエッセンスおよびO/W型エッセンス等を挙げることができる。また、本発明の化粧料は、

当該技術分野で通常使用されるから添加剤、例えば、抗酸化剤、紫外線遮断剤、角層剥離剤、界面活性剤、香料、色素、防腐剤、pH調整剤、キレート剤等を適宜配合することができる。本発明の化粧料は、皮膚の老化防止、肌荒れの防止・改善に使用することができる。

次に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの例によってなんら限定されるものではない。

以下に用いた測定方法、評価方法を示す。

#### 1. 平均粒子径の測定方法

試料の平均粒子径は、分散粒子をサブミクロン粒度分布測定装置〔型式：N 4 S D ベックマン・コールター（株）製〕により測定した。

#### 2. 耐酸・耐熱試験

クエン酸にてpHを3以下に調整した精製水にコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物を1%添加し、この組成物含有酸性水溶液を湯煎にかけ液温が85℃に達温した時点より30分間加熱処理を行った。これらの組成物含有酸性水溶液を室温にて放冷し、1日後の平均粒子径により耐酸・耐熱性を評価した。

#### 3. 耐塩性・耐熱性試験

食塩を5%含有する精製水にコエンザイムQ<sub>10</sub>の水溶性組成物を1%添加し、この組成物含有食塩水を湯煎にかけ、液温が85℃に達温した時点より30分間加熱処理を行った。これらの組成物含有食塩水を室温にて放冷し、1日後の平均粒子径により耐酸・耐熱性を評価した。

#### 実施例 1

デカグリセリンモノオレート 12質量%、ペンタグリセリントリオレート 5質量%、水 78質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub>（日清ファルマ（株）、食品素材コエンザイムQ<sub>10</sub>）5質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いで

高圧ホモジナイザーで 150 MPa (1531 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、前記の方法により評価した。

水溶性組成物の組成および結果を表 1 に示す。表中の記号 AA は、組成物の粒径が 100 nm 未満の場合には ±10 nm 以内、組成物の粒径が 100 nm 以上の場合には ±10 % 以内で安定性が良好、記号 BB は、組成物の粒径が 100 nm 未満の場合には ±20 nm 以内、組成物の粒径が 100 nm 以上の場合には ±20 % 以内で安定性がやや悪い、記号 CC は、安定性が悪く前記範囲以上の変化をそれぞれ表す。

### 実施例 2

デカグリセリンモノオレート 9.5 質量%、ペンタグリセリンモノオレート 6.5 質量%、水 24 質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 50 質量% を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイム Q<sub>10</sub> 10 質量% を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速 1500 m/分の条件で 15 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 200 MPa (2039 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

### 実施例 3

デカグリセリンモノオレート 9.5 質量%、ペンタグリセリンモノオレート 6.5 質量%、水 18 質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 52 質量% を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイム Q<sub>10</sub> 10 質量% とパーム油 4 質量% とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速 1500 m/分の条件で 15 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 200 MPa (2039 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理

を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 実施例 4

デカグリセリンモノオレート 9.5 質量%、ペンタグリセリンモノオレート 4 質量%、クエン酸モノグリセライド 2 質量%、水 55.5 質量%、アラビアガム 19 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイム Q<sub>10</sub> 10 質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速 1800 m/分の条件で 60 分間処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 実施例 5

デカグリセリンモノオレート 13.5 質量%、ヘキサグリセリンモノオレート 6.5 質量%、水 31 質量%、還元澱粉糖化物 30 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイム Q<sub>10</sub> 15 質量%と S A I B 4 質量%とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速 1500 m/分の条件で 15 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 245 MPa (2500 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 実施例 6

デカグリセリンモノオレート 13.5 質量%、テトラグリセリンモノオレート 6.5 質量%、水 31 質量%、還元澱粉糖化物 30 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイム Q<sub>10</sub> 15 質量%と S A I B 4 質量%とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周

速が 1500 m／分の条件で 20 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 245 MPa (2500 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 実施例 7

デカグリセリンモノオレート 12.5 質量%、ペントグリセリンモノオレート 8.5 質量%、水 19 質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 30 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイム Q<sub>10</sub> 30 質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いで高圧ホモジナイザーで 150 MPa (1531 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、さらに 200 MPa (2039 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を 2 回行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 比較例 1

実施例 1 のデカグリセリンモノオレート 12 質量%、ペントグリセリンモノオレート 5 質量%を、デカグリセリンモノオレート 17 質量%とした以外は同様の工程で処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 比較例 2

実施例 1 のデカグリセリンモノオレート 12 質量%、ペントグリセリンモノオレート 5 質量%を、デカグリセリンモノステアレート 17 質量%とした以外は同様の工程で処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 比較例 3

デカグリセリンモノオレート 3 質量%、ペンタグリセリンモノオレート 0.5 質量%、水 34.5 質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 52 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10 質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速が 1500 m／分の条件で 15 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 200 MPa (2039 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例 1 と同様に評価した。この組成および結果を表 1 に示す。

#### 比較例 4

デカグリセリンモノオレート 40 質量%、ペンタグリセリンモノオレート 20 質量%、水 30 質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10 質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速が 1500 m／分の条件で 15 分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで 200 MPa (2039 kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行なったが、組成物の粘性が大きく水性組成物を得ることが出来なかつた。

表1 水溶性組成物の組成(%)と結果

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
A	コーンザイムQ10	5	10	10	10	15	15	30	5	5	10	10
B	デカグリセリンモノオレート	12	9.5	9.5	9.5	13.5	12.5	17			3	40
C	ベンタグリセリンオリーツ	5										
C	ベンタグリセリンモノオレート		6.5	6.5	4			8.5			0.5	20
C	ヘキサグリセリンモノオレート					6.5						
C	テトラグリセリンモノオレート						6.5					
その他	クエン酸モノグリセライト			2								
その他	デカグリセリンモノステアレート								17			
D	水	78	24	18	55.5	31	31	19	78	78	34.5	30
E	ブドウ糖果漬液糖	50	52					30			52	
E	アラビアガム			19								
E	還元澱粉糖化物				30	30						
その他	ペーム油		4				4	4				
その他	比重調整剤											
合計		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
A/(B+C)		1/3.4	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.3	1/1.3	1/0.7	1/3.4	1/3.4	1/0.4	1/6
B/C		1/0.4	1/0.7	1/0.7	1/0.4	1/0.5	1/0.5	1/0.7	—	—	1/0.2	1/0.5
結果	粒径(nm)	108.0	49.5	48.2	76.5	58.3	68.0	88.0	107.0	126.0	473.0	試作不能
結果	耐酸性	103.0	49.3	49.5	75.8	57.2	63.7	86.0	112.0	120.0	488.0	—
結果	耐熱性	101.0	50.9	58.2	76.0	60.2	63.0	95.9	120.0	134.0	分離	—
結果	耐酸・耐熱性評価結果	AA	AA	AA	AA	AA	AA	BB	BB	BB	CC	—
結果	耐塩性	101.0	49.7	49.1	75.5	58.5	64.1	85.0	109.0	122.0	483.0	—
結果	耐塙・耐塩性	102.0	51.1	58.0	77.5	62.7	70.6	97.2	135.0	138.0	分離	—
結果	耐酸・耐熱性評価結果	AA	AA	AA	AA	AA	AA	CC	BB	BB	CC	—

\* 粘性過多につき調整不能

以上の結果から、可溶化剤がデカグリセリンモノオレートのみで可溶化した比較例1、粒子径が110nm以上の比較例2は、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性における安定性においてやや劣っている。

成分(B)のデカグリセリンモノオレートと、成分(C)のペントグリセリンモノオレートの配合量が本発明の規定量の範囲より少ない比較例3は、粒子径が大きく、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性における安定性において劣っている。

成分(B)のデカグリセリンモノオレートと、(C)のペントグリセリンモノオレートの配合量が本発明の規定量の範囲より多い比較例4は、安定な水溶性組成物として得ることが出来ない。

これらに対して、本発明の実施例1～7は、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性が共に優れ、安定な、粒子径110nm以下の水溶性組成物であることが分かる。

#### 実施例8

デカグリセリンモノステアレート 16質量%、ペントグリセリンモノステアレート 4質量%、水 20質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 50質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速1500m／分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表2に示す。

#### 実施例9

デカグリセリンモノオレート 16質量%、ペントグリセリンモノステアレート

4質量%、水 20質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 50質量%を加温

して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速1500m／分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表2に示す。

#### 実施例10

デカグリセリンモノステアレート 8質量%、デカグリセリンモノリノレート 8質量%、ペンタグリセリンモノステアレート 4質量%、水 20質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 46質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてあらかじめ混合、溶解したコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%とパーム油 4質量%とを先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速1500m／分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。この組成および結果を表2に示す。

#### 実施例11

デカグリセリンモノオレート 8質量%、デカグリセリンモノリノレート 8質量%、ペンタグリセリンモノオレート 4質量%、水 20質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 46質量%を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量%を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて羽の周速1500m／分の条件で15分間処理を行ない、さらに高圧ホモジナイザーで200MPa (2039kg/cm<sup>2</sup>) の圧力にて均質化処理を行ない、均一な水性組成物を得た。この試料を用いて、実施例1と同様に評価した。こ

の組成および結果を表2に示す。

表2 水溶性組成物の組成(%)

		実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
配合組成	A コエンザイムQ <sub>10</sub>	10	10	10	10
	B ティガリセリンモノステアレート	16		8	
	B ティガリセリンモノオレート		16		8
	B ティガリセリンモノリノレート			8	8
	C ベンタグリセリンモノステアレート	4	4	4	
	C ベンタグリセリンモノオレート				4
	D 水	20	20	20	20
	E ブドウ糖果糖液糖	50	50	46	50
	その他 パーム油			4	
	合計	100	100	100	100
結果	A/(B+C)	1/2	1/2	1/2	1/2
	B/C	1/0.25	1/0.25	1/0.25	1/0.25
	粒径 (nm)	69.2	59.6	80.6	78.3
	耐酸性	66.1	62.5	89.3	81.3
	耐酸・耐熱性	67.1	62.6	88.4	79.9
	耐酸・耐熱性評価結果	AA	AA	AA	AA
	耐塩性	66.7	60.3	88.6	78.4
	耐塩・耐塩性	65.5	62.8	86.7	81.1
	耐酸・耐熱性評価結果	AA	AA	AA	AA

以上の結果から、成分(B)および成分(C)のオレイン酸エステルの

どちらか一方または両方を他の炭素数18の脂肪酸エステルまたはその混合物等に置換した実施例8～11も粒子径が110nm以下の水溶性組成物となり、耐酸・耐熱性、耐塩・耐熱性が共に優れ、安定であることが分かる。

### 実施例12

前記実施例2、3の水溶性組成物 0.3質量%、ぶどう糖果糖混合液糖 15質量%、グラニュー糖 7質量%、グレープフルーツ1/5濃縮果汁 4質量%、クエン酸 0.3質量%、クエン酸ナトリウム 0.2質量%、グレープフルーツフレーバー 0.2質量%、水 73質量%からなる飲料を調製し、100ml瓶に充填し、85℃で30分間の殺菌を行なった。

殺菌後もコエンザイムQ<sub>10</sub>の分離は全く認められず、問題なく飲むことが出来た。

### 比較例5

テトラグリセリンモノステアレート 9質量部、デカグリセリンモノステアレート 6質量部、グリセリン 5質量部、水 70質量部を加温して完全に溶解し、水相部とした。油相部としてコエンザイムQ<sub>10</sub> 10質量部を先の水相部へかき混ぜながら徐々に加えて、次いでホモミキサーを用いて5分間処理を行ない、平均粒径380nmのコエンザイムQ<sub>10</sub>の分散液を得た。製造直後の乳化状態は良好であったが、2週間後では一部上部に分離が見られた。

### 比較例6 コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する乳化粉末

コエンザイムQ<sub>10</sub> 100gを加温溶解し、予め60℃に加温溶解したショ糖脂肪酸エステル200gに添加し、乳化させる。さらに高圧ホモジナイザー（三和機械（株）製H-11型）を通過させ、流動層型造粒装置（フロイント産業製FLO-MINI）にて乳糖 1000g、デンプン

700 g からなる賦形剤混合物を流動させた状態でこの液を噴霧し、橙黄色の粉末～顆粒状の組成物を得た。得られた粉末組成物 1 g を 100 g の水中に投入すると、速やかに分散溶解し、淡黄色のコエンザイムQ<sub>10</sub>分散液が得られた。この分散液のコエンザイムQ<sub>10</sub>分散粒子径を測定すると 50% 粒子径が 2.62 μm であった。

#### 比較例 7 コエンザイムQ<sub>10</sub>を含有するソフトカプセル

コエンザイムQ<sub>10</sub> 60 g、大豆油 240 g、グリセリン脂肪酸エステル（ココナードMT）300 g を加温溶解し、60℃でコエンザイムQ<sub>10</sub>の溶解を確認後 25℃付近まで冷却し、カプセル充填液を得た。次いで、慣用の技術を用いて、1包当たりコエンザイムQ<sub>10</sub> 30 mg を含有するソフトカプセルを得た。

#### 比較試験 1

前記実施例 2 と前記比較例 5 で得られた水溶性組成物を用いて、動物実験によりコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性の比較を行った。

##### <動物吸収実験>

1群3頭のビーグル犬（雄）2群を用い、投与前日の夕方5時以降から絶食とし、実施例 2 で得られたコエンザイムQ<sub>10</sub>可溶化液と前記比較例 5 で得られたコエンザイムQ<sub>10</sub>の分散液をそれぞれ1頭当たり、90 mg / dog の投与量となるようにハードカプセルに詰めたもの単回強制投与した。投与後 24 時間まで、定期的に血液を採取して血漿中のコエンザイムQ<sub>10</sub>濃度の推移を調べた。結果を表 3 に示す。

##### <血漿中のコエンザイムQ<sub>10</sub>濃度の測定方法>

測定は、HPLC を用い下記の条件でおこなった。なお、血清中には、酸化型および還元型のコエンザイムQ<sub>10</sub>が存在するので、試料中に酸化鉄を加えて酸化型とし、HPLC で測定した。

##### <HPLC の条件>

カラム ; N u c l e o s i l 5 C 1 8 、 4 . 6 m m φ × 2 5 c m 、

移動相 ; エタノール／アセトニトリル (= 6 0 / 4 0 容量比) 、

流速 ; 1 m l / 分、

検出器 ; 紫外分光光度計、検出波長 2 7 5 n m。

表 3

試料 (粒径)	参考例	
	実施例 2 4 9 . 5 n m	比較例 5 3 8 0 n m
C <sub>m a x</sub> (μ g / m l )	1 . 1 7 2 ± 1 . 7 2	0 . 5 8 3 ± 2 . 0 1
t <sub>m a x</sub> (h r)	5 . 8 8 ± 0 . 9	6 . 2 4 ± 1 . 2
A U C (0 → t) (μ g · h r / m l )	1 1 . 2 ± 0 . 6 7	6 . 3 1 ± 0 . 8 8

注 ; C<sub>m a x</sub> (n g / m l) : 最高血中濃度

t<sub>m a x</sub> (h r s) : 最高血中濃度に到達するまでの時間

A U C (0 → 2 4) (n g · h r / m l) : 血中薬物濃度 - 時間  
曲線下面積

以上の結果から、実施例 2 で得られた粒径が小さい水溶性組成物を摂取した場合には、比較例 5 の分散液に比べ、生体内吸収性が有意に高かった。これまで通常絶食時では、コエンザイム Q<sub>10</sub> の吸収性が悪いと考えられてきたが、粒径の小さいコエンザイム Q<sub>10</sub> 水溶性組成物を用いると吸収性が顕著に改善されることがわかる。

#### 比較試験 2 絶食時摂取における吸収性試験

実施例 2 の水性組成物、比較例 6 の乳化粉末組成物、比較例 7 のソフト

カプセルについて、それぞれ3人の被験者による経口投与にて絶食時摂取における吸収試験を行った。

前日の21時以降絶食とし、翌日朝8時に絶食条件にてコエンザイムQ<sub>10</sub>を一人あたり60mgを経口投与した。経口投与を行った。投与後、2、4、6、8、12、24時間後に血液を採取してコエンザイムQ<sub>10</sub>の血中濃度を測定した。

なお、測定はHPLCを用い下記の条件で行った。また血清中には酸化型および還元型のコエンザイムQ10が存在するので、両者を測定しその合計を求めた。

カラム：Nudeosil 5C18 4.6mm\*25cm

移動相：エタノール：アセトニトリル（55：45）

流速：1ml／分

検出器：紫外分光光度計 275nm

その結果、比較例6の乳化粉末組成物と比較例7のソフトカプセルでは投与した後の血中濃度の上昇はごく僅かでほとんど吸収されないのに対して、実施例2の水溶性組成物は絶食下で経口投与しても確実にしかも高濃度にコエンザイムQ<sub>10</sub>が生体内に吸収されることが分かった。今までの知見では、食事と共に摂取しない限りコエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収は得られないとされていたが、本発明の水溶性組成物を摂取することにより、絶食下でも吸収性が顕著に改善されることが確認された。これらの結果を図1に示す。

### 比較試験3 食後摂取における吸収性試験

実施例2の水溶性組成物、比較例6の乳化粉末組成物、比較例7のソフトカプセルについて、それぞれ3人の被験者による経口投与にて食後摂取における吸収試験を行った。

前日、22時までに食事を済ませ、翌日朝に血液を採取した後、朝食を

摂取し、その10分以内にコエンザイムQ<sub>10</sub> 60mgを経口投与した。投与後、2、4、6、8、12、24時間後に血液を採取してコエンザイムQ<sub>10</sub>の血中濃度を測定した。なお、血中濃度は、比較試験2と同様に測定した。

その結果、比較例6の乳化粉末組成物と比較例7のソフトカプセルでは、摂取後2時間以降になって血中濃度が上昇し始めるが、実施例2の水溶組成物では摂取後直ぐに血中濃度が上昇し始め、吸収量の増加の立ち上がりが比較例と比較して非常に速いことが分かった。これは、本発明の水溶性組成物は、その吸収性が非常に優れていることを示す。これらの結果を図2に示す。

#### 産業上の利用可能性

本発明のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物は、保存安定性に優れ、長期間保存してもコエンザイムQ<sub>10</sub>が析出することなく、均質で安定な状態を保つことができる。また、耐酸性、耐塩性、耐熱性にも優れ、医薬、飲食品、化粧、飼料およびこれらに通常使用される添加物等と配合しても水溶化状態を安定に保つことができる。さらに、熱処理に対しても安定であり、高温殺菌または滅菌処理することができる。

また、本発明の水溶性組成物は、コエンザイムQ<sub>10</sub>の吸収性が顕著に改善されており、特に空腹時でも十分な量のコエンザイムQ<sub>10</sub>を摂取することが可能となる。

本発明の水溶性組成物は、そのまま摂取してもよいが、医薬、飲食品、化粧料および飼料等の製造に際して配合することにより、十分な量のコエンザイムQ<sub>10</sub>を効率よく摂取させることができる。特に、虚弱高齢者、嚥下障害者、術後の栄養補給等、固体物を摂取することが困難な人に対して、コエンザイムQ<sub>10</sub>を確実に補給することができる。

## 請求の範囲

1. (A) コエンザイムQ<sub>10</sub> 5～40質量%、(B) 平均重合度10のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステル 5～30質量%、(C) 平均重合度3～6のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリまたはペンタエステル 1～18質量%、および、(D) 水、からなり、かつ平均粒子径が110nm以下であることを特徴とする水溶性組成物。
2. 成分(B)の脂肪酸が、ステアリン酸、オレイン酸またはリノール酸であり、成分(C)の脂肪酸が、ステアリン酸、オレイン酸またはリノール酸である請求項1記載の水溶性組成物。
3. さらに(E)可溶化助剤 10～80質量%を含む、請求項1または2記載の水溶性組成物。
4. 可溶化助剤が、ガム質、糖類または多価アルコールである、請求項3記載の水溶性組成物。
5. 成分(A)／{(B)+(C)}の質量比が1／5～0.7であり、且つ成分(B)／(C)の質量比が1／0.2～1である、請求項1に記載の水溶性組成物。
6. 次の工程：
  - (I) 成分(B)、(C)および(D)、場合により成分(E)を加熱溶解する、

(II) 成分（A）を添加して混合する、次いで  
(III) ホモミキサーを用いて攪拌羽の周速750m／分以上のせん断力  
により均質化処理する、および／または  
(IV) 均質機を用いて98MPa (1,000kg/cm<sup>2</sup>) 以上の均質化  
圧力により均質化処理する  
ことからなり、上記工程により平均粒径を110nm以下にすることを特  
徴とする、請求項1に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物の  
製造方法。

7. 工程（III）もしくは（IV）を繰り返す、または工程（III）を行い、  
次いで工程（IV）を行う、請求項6記載の製造方法。

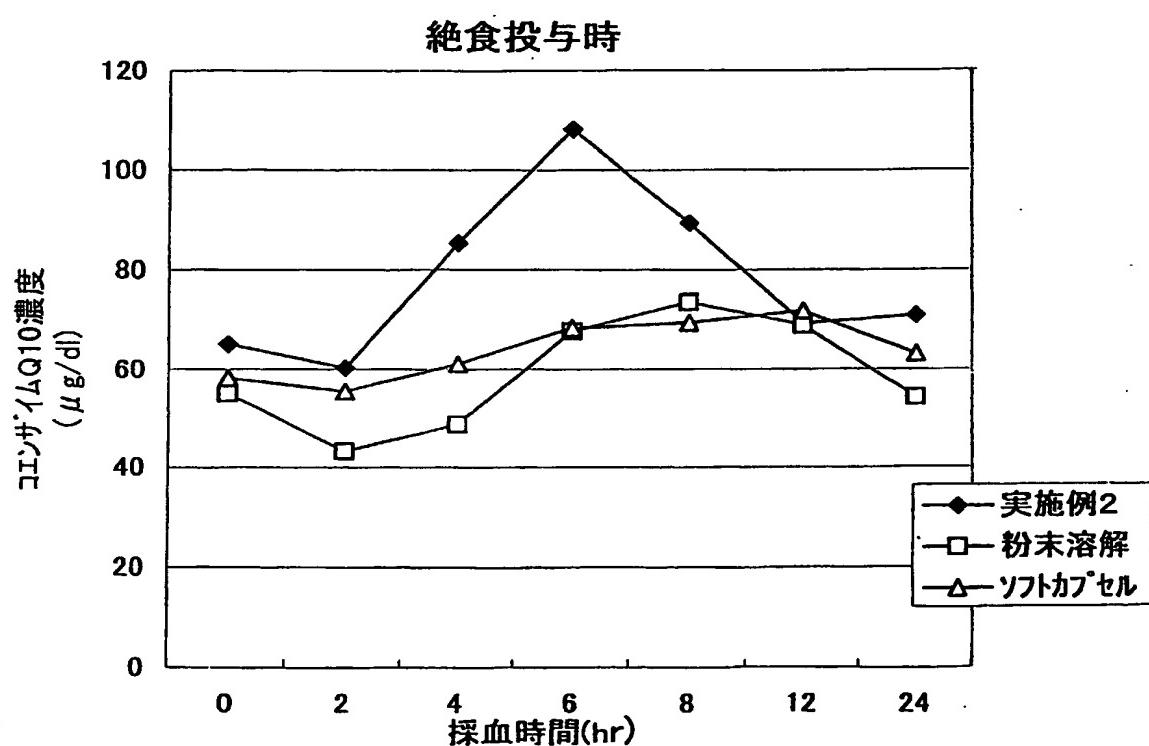
8. 請求項1に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む医  
薬。

9. 請求項1に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む飲  
食。

10. 請求項1に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む  
化粧料。

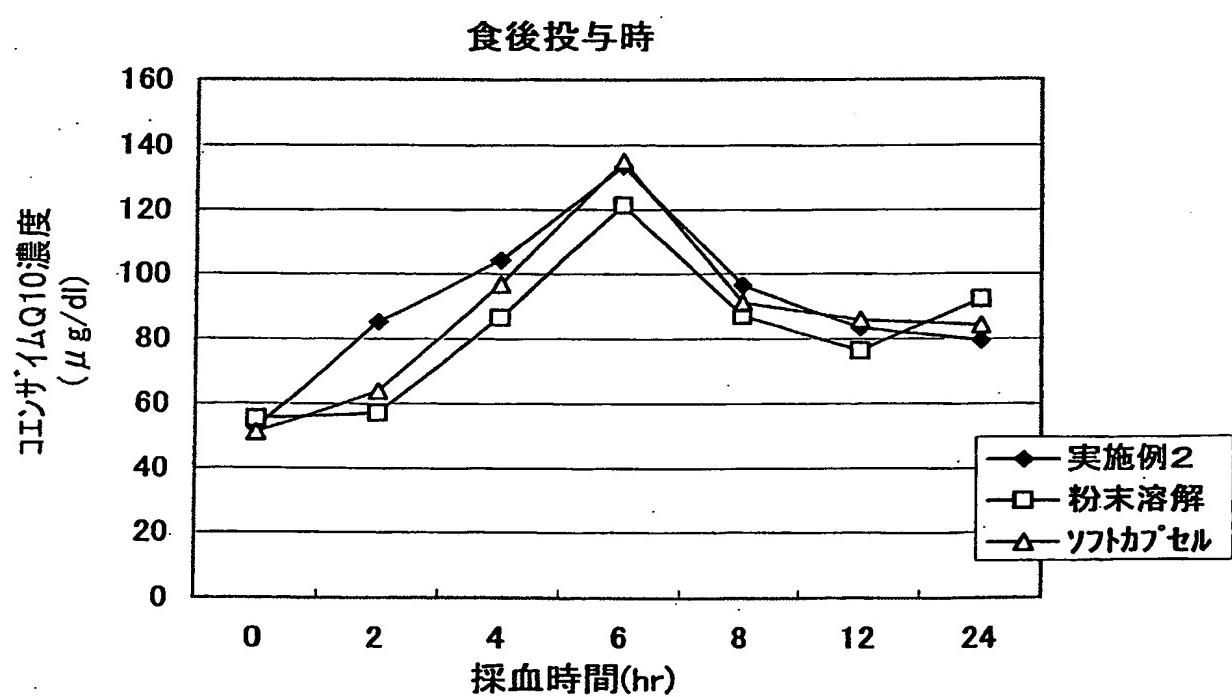
11. 請求項1に記載のコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物を含む  
飼料。

図 1



1 / 2

図 2



2 / 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15403

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34, 47/46,  
A61P43/00, A23L1/30, 1/16, 1/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34, 47/46,  
A61P43/00, A23L1/30, 1/16, 1/165

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-212066 A (Eisai Co., Ltd.), 02 August, 2000 (02.08.00), Claims 3, 6, 8; column 4, lines 7 to 9 (Family: none)	1-11
Y	JP 2002-193740 A (Chiba Flour Mill Co., Ltd.), 10 July, 2002 (10.07.02), Column 6, lines 3 to 14; lines 38 to 43; table 2, example 7 (Family: none)	1-11
Y	WO 01/12229 A1 (GALENA AS), 22 February, 2001 (22.02.01), Column 9, lines 3 to 21; column 10, line 17 to column 11, line 7; column 15, lines 2 to 3; column 21, example 18; column 25, example 19 & JP 2003-507343 A	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
03 February, 2004 (03.02.04)

Date of mailing of the international search report  
17 February, 2004 (17.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34,  
47/46, A61P43/00, A23L1/30, 1/16, 1/165

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34,  
47/46, A61P43/00, A23L1/30, 1/16, 1/165

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）  
CA (STN), JICST (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2000-212066 A (エーザイ株式会社) 200 0. 08. 02, 請求項3, 6, 8, 第4欄第7-9行 (ファミリー なし)	1-11
Y	J P 2002-193740 A (千葉製粉株式会社) 200 2. 07. 10, 第6欄第3-14行, 第6欄第38-43行, 表 2の実施例7 (ファミリーなし)	1-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 03. 02. 2004	国際調査報告の発送日 17. 2. 2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 田名部 拓也 印 4 P 9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 01/12229 A1 (GALENA AS) 2001. 02. 2 2, 第9欄第3-21行, 第10欄第17行-第11欄第7行, 第 15欄実施例2-3, 第21欄実施例18, 第25欄実施例19 & JP 2003-507343 A	1-11

Rec'd PCT 02 JUN 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

改訂版

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年6月17日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/050072 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34, 47/46, A61P 43/00, A23L 1/30, A23K 1/16, 1/165

356-8511 埼玉県 入間郡大井町 鶴ヶ岡5-3-1 Saitama (JP). 久保田 浩敬 (KUBOTA,Hironori) [JP/JP]; 〒101-8441 東京都 千代田区 神田錦町1-25 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2003/015403

(74) 代理人: 大谷 保 (OHTANI,Tamotsu); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門三丁目25番2号 ブリヂストン虎ノ門ビル6階 大谷特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2003年12月2日 (02.12.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(81) 指定国(国内): CN, KR, US.

(26) 国際公開の言語:

日本語

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) 優先権データ:

特願2002-352213 2002年12月4日 (04.12.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日清ファルマ株式会社 (NISSHIN PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒101-8441 東京都 千代田区 神田錦町一丁目25番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 瀬川 文史 (SEGAWA,Takeshi) [JP/JP]; 〒158-0081 東京都 世田谷区 深沢1-23-6 Tokyo (JP). 阿部 敦子 (ABE,Atsuko) [JP/JP]; 〒123-0872 東京都 足立区 江北2-2-8 Tokyo (JP). 峰村 剛 (MINEMURA,Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

(88) 改訂された國際調査報告書の公開日: 2005年3月24日

(15) 訂正情報:

PCTガゼットセクションIIのNo.12/2005 (2005年3月24日)を参照

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: WATER-SOLUBLE COMPOSITION CONTAINING COENZYME Q10

(54) 発明の名称: コエンザイムQ10を含有する水溶性組成物

(57) Abstract: An aqueous solution composition which comprises (A) 5 to 40 wt.% coenzyme Q<sub>10</sub>, (B) 5 to 30 wt.% monoester of a polyglycerol having an average degree of polymerization of 10 with a C<sub>18</sub> fatty acid, (C) 1 to 18 wt.% mono-, di-, tri-, or pentaester of a polyglycerol having an average degree of polymerization of 3 to 6 with a C<sub>18</sub> fatty acid, and (D) water and optionally contains (E) 10 to 80 wt.% solubilization aid, the coenzyme Q<sub>10</sub> having an average particle diameter of 110 nm or smaller. The coenzyme Q<sub>10</sub>, which has been incorporated in a high concentration without using a solvent such as a fat, does not precipitate, sediment, or float even in long-term storage, and a homogeneous stable aqueous-solution (solubilized) state is maintained. The composition is excellent in acid resistance, salt resistance, and heat resistance, which are necessary for addition to medicines, foods and beverages, cosmetics, and feeds, and has greatly improved bioabsorbability.

WO 2004/050072 A1

(57) 要約: 本発明は、(A) コエンザイムQ<sub>10</sub> 5~40質量%、(B) 平均重合度10のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノエステル 5~30質量%、(C) 平均重合度3~6のポリグリセリンと炭素数18の脂肪酸のモノ、ジ、トリ、またはペンタエステル 1~18質量%、および(D) 水、場合により(E) 可溶化助剤 10~80質量%からなり、かつ平均粒子径が110nm以下であるコエンザイムQ<sub>10</sub>を含有する水溶性組成物に関するもので、油脂等の溶媒を使用せずに高濃度に配合したコエンザイムQ<sub>10</sub>は長期間保存しても析出、沈殿または浮上を生じることなく、均質で安定な水溶化(可溶化)状態を保持し、さらに、医薬、飲食品、化粧料、飼料に添加する際に必要とされる耐酸性、耐塩性、耐熱性に優れ、かつ生体内吸収性が顕著に改善されている。

REVISED  
VERSION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34, 47/46,  
A61P43/00, A23L1/30, A23K1/16, 1/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34, 47/46,  
A61P43/00, A23L1/30, A23K1/16, 1/165

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-212066 A (Eisai Co., Ltd.), 02 August, 2000 (02.08.00), Claims 3, 6, 8; column 4, lines 7 to 9 (Family: none)	1-11
Y	JP 2002-193740 A (Chiba Flour Mill Co., Ltd.), 10 July, 2002 (10.07.02), Column 6, lines 3 to 14; lines 38 to 43; table 2, example 7 (Family: none)	1-11
Y	WO 01/12229 A1 (GALENA AS), 22 February, 2001 (22.02.01), Column 9, lines 3 to 21; column 10, line 17 to column 11, line 7; column 15, lines 2 to 3; column 21, example 18; column 25, example 19 & JP 2003-507343 A	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
  - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
  - "E" earlier document but published on or after the international filing date
  - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
  - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
  - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 February, 2004 (03.02.04)

Date of mailing of the international search report  
17 February, 2004 (17.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34,  
47/46, A61P43/00, A23L1/30, A23K1/16, 1/165

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/122, 7/00, 9/08, 47/10, 47/14, 47/26, 47/34,  
47/46, A61P43/00, A23L1/30, A23K1/16, 1/165

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）  
CA (STN), JICST (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-212066 A (エーザイ株式会社) 200 0. 08. 02, 請求項3, 6, 8, 第4欄第7-9行 (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 2002-193740 A (千葉製粉株式会社) 200 2. 07. 10, 第6欄第3-14行, 第6欄第38-43行, 表 2の実施例7 (ファミリーなし)	1-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論  
の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 02. 2004

国際調査報告の発送日

17. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

田名部 拓也

印

4 P 9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 01/12229 A1 (GALENA AS) 2001. 02. 2 2, 第9欄第3-21行, 第10欄第17行-第11欄第7行, 第 15欄実施例2-3, 第21欄実施例18, 第25欄実施例19 & JP 2003-507343 A	1-11